Metastron®

GE HEALTHCARE

OEMéd

Composition

Principe actif: Strontii [^{89}Sr] chloridum.

Excipient: Aqua ad iniectabilia.

Le médicament ne contient aucun agent antimicrobien.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Solution aqueuse stérile pour injection.

1 millilitre de Metastron contient 10,9–22,6 mg de chlorure de strontium d'une radioactivité de 37 MBq de chlorure de [^{89}Sr]-strontium à la date de calibration. L'activité spécifique à la date de calibration est de 2,96–6,17 MBq/mg de strontium.

La date de calibration est indiquée sur le récipient.

Pureté du radionucléide: La totalité de radiation γ détectable ne dépasse pas 0,4%.

Indications/Possibilités d'emploi
Comme adjuvant ou comme alternative à la radiothérapie externe dans le traitement palliatif des douleurs osseuses dues aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate chez les patients en échec à l'hormonothérapie.

Posologie/Mode d'emploi
La dose recommandée chez l'adulte est de 150 MBq par injection intraveineuse. Chez les patients particulièrement corpulents ou au contraire très maigres, la dose peut être calculée selon la formule 2 MBq/kg de masse corporelle (déduction de la masse adipeuse).

La dose mentionnée plus haut est également recommandée pour les patients âgés. Ce médicament n'est pas indiqué pour l'enfant et l'adolescent (voir «Indications/possibilités d'emploi»).

Instructions spéciales pour le Dosage
Chez l'insuffisant rénal, la diminution de la clairance rénale peut rendre nécessaire une adaptation de la posologie.

La concentration radioactive du produit à 12h00 GMT (13 h = heure d'Europe centrale) le jour de l'utilisation sert de base au calcul du volume à injecter. La radioactivité effective est le produit de la multiplication de la valeur à la date de calibration, indiquée sur l'étiquette, par le facteur de correction correspondant au moment de l'utilisation, indiqué dans le tableau ci-dessous:

Correction de la désintégration pour le strontium-89

Jour*	Facteur de correction	Jour*	Facteur de correction
–28	1,47	0	1,00
–26	1,43	2	0,97
–24	1,39	4	0,95
–22	1,35	6	0,92
–20	1,32	8	0,90
–18	1,28	10	0,87
–16	1,25	12	0,85
–14	1,21	14	0,83
–12	1,18	16	0,80
–10	1,15	18	0,78
–8	1,12	20	0,76
–6	1,09	22	0,74
–4	1,06	24	0,72
–2	1,03	26	0,70

* Nombre de jours avant (–) ou après la date de calibration indiquée sur le récipient.

Un délai minimal de 3 mois doit être respecté entre 2 injections successives de Metastron. Une nouvelle administration n'est pas indiquée chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par Metastron.

Il est possible d'administrer un agent cytotoxique à un patient préalablement traité par Metastron sous réserve que ses paramètres hématologiques soient stables et inclus dans les valeurs normales. Il est conseillé de respecter un intervalle de 12 semaines entre la fin d'un traitement par Metastron et l'administration d'un agent cytotoxique.

Exposition aux rayonnements
Les doses estimées de radiation qui seraient reçues par des adultes normaux et en bonne santé après administration intraveineuse de 1 MBq de [^{89}Sr]-strontium sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Ces données sont extraites de l'ICRP 53 «Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals».

Dose de radiation chez l'adulte normal après injection intraveineuse de [^{89}Sr]-strontium

Organe	Dose de radiation absorbée (mGy/MBq)
Surface osseuse	17,0
Moelle osseuse	11,0
Partie inférieure	

Organe	Dose de radiation absorbée (mGy/MBq)
du gros intestin (paroi)	4,7
Paroi de la vessie	1,3
Testicules	0,78

En présence de métastases osseuses, le [^{89}Sr]-strontium se concentre de préférence dans les métastases et les doses délivrées à ce niveau sont proportionnellement supérieures à celles délivrées aux autres organes. La dose de radiation absorbée par les métastases rachidiennes a été mesurée dans un groupe de 10 patients chez lesquels l'extension de la maladie était très variable[1]. Les doses minimale, maximale et moyenne obtenues dans ce groupe sont indiquées dans le tableau ci-dessous:

[1] Blake, G.M. et al, Strontium-89 therapy: Measurement of absorbed dose to skeletal metastases. J. Nucl. Med. 1988; 29 (4), 549–557.

Dose de radiation absorbée par les métastases rachidiennes après injection intraveineuse de chlorure de [^{89}Sr]-strontium

	Dose de radiation absorbée (mGy/MBq)
Dose minimale	60
Dose maximale	610
Dose moyenne	230

La dose effective (facteur de correction d'après l'IRCP 26) pour le [^{89}Sr]-strontium est de 435 mSv pour 150 MBq.

Contre-indications
Hypersensibilité à la substance active.

Metastron ne doit pas être utilisé en traitement de première intention des compressions médullaires secondaires aux métastases rachidiennes pour lesquelles des méthodes de traitement aux résultats plus rapides peuvent être indiquées.

Metastron est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère irréversible.

Mises en garde et précautions
Contre-indications relatives
L'utilisation de ce produit est déconseillée chez les patients présentant une altération sévère de la moelle osseuse, en particulier en présence de taux de neutrophiles et de plaquettes faibles, à moins que le bénéfice potentiel résultant du traitement ne justifie le risque encouru.

L'élimination de Metastron étant essentiellement rénale, il est nécessaire d'évaluer les risques du traitement par rapport au bénéfice potentiel chez les patients souffrant de troubles légers à moyens de la fonction rénale.

Mises en garde et précautions
Toute utilisation de produits radiopharmaceutiques chez les patients relève exclusivement de la compétence et de la responsabilité d'un médecin spécialisé en médecine nucléaire. Des examens ne sont indiqués que si le bénéfice potentiel dépasse le risque lié aux radiations. Dans tous les cas, l'administration du produit aura lieu sous la cautèle de la protection des radiations.

Metastron est un médicament radioactif qui ne contient qu'une quantité négligeable de substance chimique.

La confirmation diagnostique de l'envahissement métastatique est recommandée avant l'administration du produit, par ex. par une scintigraphie du squelette au moyen du biphosphonate de méthylène marqué au [^{99m}Tc]. Le bilan hématologique du patient doit être établi avant l'utilisation de Metastron. A cet égard, la numération plaquettaire doit être l'objet d'une attention particulière. En outre, une surveillance hématologique régulière est nécessaire au minimum durant les 8 semaines suivant le traitement par Metastron.

Le bilan hématologique avant l'instauration du traitement revêt une importance particulière chez les patients antérieurement soumis, pour la même maladie, à une irradiation osseuse étendue et/ou à un autre isotope à tropisme osseux.

En général, la numération plaquettaire diminue d'environ 30% (intervalle de confiance à 95%, 10–55%) suite au traitement. En cas de maladie fortement avancée, une diminution plus sévère du nombre de plaquettes peut être observée. Le nadir de la dépression plaquettaire survient en général 6 semaines après l'administration de Metastron.

Une baisse significative de la clairance rénale allonge la demi-vie biologique du strontium-89. Ce phénomène peut s'avérer important chez les patients présentant d'autres facteurs dose-limitants tels qu'une thrombopénie ou une neutropénie.

Si une administration répétée de Metastron est envisagée, la réaction hématologique du patient après la première dose, le taux de plaquettes actuel et tout autre signe de déplétion de la moelle doivent être soigneusement considérés.

Il faudra également prendre en compte qu'un délai de 10 à 20 jours après administration de Metastron est généralement nécessaire pour observer un effet bénéfique sur la douleur. En conséquence, l'administration de Metastron n'est pas recommandée aux patients ayant une espérance de vie très brève.

Le strontium est principalement éliminé par voie rénale et en petite quantité par voie biliaire. Les patients et le personnel soignant doivent être informés de la possible radioactivité de l'urine et des selles quelques jours après l'administration de Metastron. Les selles et les urines radioactive doivent être éliminées conformément aux exigences de l'ordonnance suisse sur la radioprotection (voir sous «Remarques relatives à la protection des radiations»).

En cas d'incontinence urinaire, des précautions particulières, telles que la pose d'une sonde urinaire, doivent être prises pour diminuer les risques de contamination radioactive des vêtements, des draps de lit et des abords immédiats du patient.

Si des quantités importantes de strontium-89 sont supposées être dans le corps d'un malade décédé, on consultera un spécialiste en radioprotection avant de procéder à une autopsie éventuelle ou à une incinération.

Interactions
Une calcithérapie doit être interrompue au moins 2 semaines avant l'administration de Metastron.

Grossesse/Allaitement
Metastron est homologué uniquement dans le traitement de patients souffrant de cancer de la prostate. On ne dispose d'aucune donnée relative à l'utilisation chez la femme enceinte ou pendant l'allaitement.

Les femmes enceintes ne doivent en aucun cas être exposées au 89-Sr.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
Aucune altération de l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines n'est à craindre après l'administration de Metastron cette aptitude peut toutefois être diminuée par la maladie sous-jacente.

Effets indésirables
Les effets indésirables suivants liés à Metastron sont connus:

Troubles du système sanguin et lymphatique
Thrombopénie, leucopénie.

Troubles généraux et réactions au site d'injection
Augmentation passagère de la douleur.

On a rapporté 2 cas d'une leucémie myéloïde aiguë chez des patients atteints d'un carcinome prostatique métastasiant ayant reçu une association de chimiothérapie et de radiothérapie incluant un traitement par Metastron. Cependant, une relation de causalité avec Metastron n'a pas pu être établie.

Pour chaque patient, le risque lié à une exposition aux radiations ionisantes doit être justifié par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la dose de radiation la plus faible possible nécessaire à l'obtention de l'information diagnostique recherchée. Les radiations ionisantes peuvent provoquer des cancers et des modifications du patrimoine génétique.

Lors de l'utilisation de produits radiopharmaceutiques, on veillera à ce que le personnel soignant dispose des produits et appareils médicaux adéquats pour le traitement d'éventuels effets indésirables.

En cas de suspicion d'effets indésirables liés à l'administration du médicament, l'utilisateur est prié de contacter rapidement le distributeur en Suisse GE Healthcare AG.

Surdosage
Un surdosage au sens pharmacologique du terme peut être pratiquement exclu vu la faible quantité de substance utilisée. En cas d'administration accidentelle d'une dose de radiation trop élevée, favoriser les mesures visant à augmenter l'élimination de la radioactivité.

Propriétés/Effets
Code ATC: V10BX01

Propriétés physio-nucléaires
Demi-vie physique: 50,5 jours.

Type de radiation: β^-: 1,492 MeV (100%).

Indice de pénétration des particules β^- dans les tissus: 0,8 cm.

Indice de pénétration des particules β^- dans l'air: 5,4 m.

Les particules β^-- sont complètement absorbées par une couche de 6 mm de plexiglas.

Propriétés pharmacodynamies
Par ses propriétés chimiques et physiologiques, le strontium se comporte comme un analogue du calcium: il se localise rapidement au niveau des zones de prolifération du tissu osseux. Le [^{89}Sr]-strontium est un pur émetteur β. Sa demi-vie physique est de 50,5 jours. L'indice de pénétration des particules β dans les tissus est de 0,8 cm.

Le traitement par le strontium-89 n'entraîne pas d'allongement significatif de l'espérance de vie des patients. On a toutefois pu démontrer un ralentissement de l'apparition de nouveaux foyers douloureux sous Metastron par rapport aux thérapies conventionnelles. L'effet antalgique n'est pas en corrélation avec la concentration de strontium-89. Pour cette raison et pour éviter un risque potentiel d'irradiation, la détermination directe de la concentration plasmatique de strontium-89 n'est pas recommandée.

Pharmacocinétique
Absorption/Distribution

La fixation et la rétention totale du [^{89}Sr]-strontium dans l'organisme dépendent de l'envahissement métastatique du squelette; la rétention totale dépend en outre de la clairance rénale. Trois mois après injection, la rétention totale s'élève à 11–88% de la dose d'activité injectée.

Le strontium retenu dans le tissu osseux trabéculaire normal a une demi-vie biologique initiale d'environ 14 jours. Par contre, la rétention du strontium dans les métastases osseuses est pratiquement illimitée, ce qui est un avantage certain pour le traitement par le strontium-89.

L'irradiation de la moelle osseuse est estimée à seulement 10% de la dose d'irradiation du tissu osseux malade. La rétention squelettique dépend significativement de l'envahissement métastatique, de sorte que les doses absorbées oscillent dans un grand intervalle. On ne dispose d'aucune donnée concernant le passage de la barrière hématoencéphalique par le strontium ou la diffusion dans le cerveau lors d'utilisation thérapeutique.

Métabolisme/Elimination
Le strontium non retenu par le squelette est éliminé principalement par voie rénale et en petite quantité par voie fécale. Le strontium ne subit pas de métabolisation hépatique. Le produit de désintégration du strontium-89 le plus important quantitativement est l'yttrium-89. Ce nucléide est également éliminé par voie rénale sous forme inchangée.

Cinétique pour certains groupes de patients
On ne dispose d'aucune donnée concernant l'influence d'une affection hépatique sur la pharmacocinétique du strontium.

Données précliniques
Après injection intraveineuse d'une dose létale moyenne de 1,4 mmol de strontium non radioactif par kg au rat, la mort par arrêt respiratoire est survenue en l'espace de 70 minutes après l'injection (7,3 minutes en moyenne). Des tumeurs osseuses, en particulier des ostéosarcomes, ont été observées après injection de strontium-89 à la souris, au rat, au lapin et au chien. Chez le rat, où l'épithélium pavimenteux du nez et du museau est particulièrement proche de l'os, des carcinomes de cet épithélium ont également été observés. Ces effets ne sont pas attribués aux propriétés chimiques directes de la substance mais à une carcinogenèse due aux radiations radioactives.

Remarques particulières
Incompatibilités
Aucune étude de compatibilité n'ayant été effectuée, Metastron ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, sauf nécessité absolue pour le traitement.

Stabilité
Le médicament ne peut être utilisé que dans les 28 jours suivant la date de calibration indiquée sur l'étiquette.

Remarques concernant le stockage
Conserver le médicament à température ambiante (15–25 °C) sous protection adéquate des radiations.

Remarques relatives à la protection des radiations
L'emploi de substances radioactives chez l'homme est soumis en Suisse à la dernière version de l'Ordonnance sur la radioprotection. En conséquence, l'utilisation de radiopharmaceutiques est permise uniquement avec l'autorisation correspondante de l'Office fédéral de la santé publique. Pour le maniement de substances radioactives et l'élimination de leur déchets, les recommandations de protection des directives susmentionnées doivent être observées, afin d'éviter toute charge radiative inutile du personnel et des patients.

La radioactivité présente dans les selles et l'urine des patients exige des mesures de précaution adéquates afin d'éviter toute contamination. Les restes du produit peuvent être éliminés sans précautions particulières pour autant que les radiations aient diminués à un niveau correspondant à la radiation naturelle. Il est recommandé de détruire les étiquettes d'identification avant l'élimination. L'élimination des déchets doit cependant être conforme aux prescriptions nationales en vigueur.

Devoir d'information
Il est important de communiquer au patient, à ses proches et au personnel hospitalier les informations écrites concernant le traitement ainsi que les mesures de précaution nécessaires.

Numéro d'autorisation
53652 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
GE Healthcare AG, Opfikon.

Mise à jour de l'information
Octobre 2004.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [17.10.2008]